

⑯公開特許公報 (A) 昭62-53976

⑯Int.Cl.
C 07 D 271/10
A 61 K 31/41
31/44識別記号
AEQ
ABU庁内整理番号
7166-4C

⑯公開 昭和62年(1987)3月9日

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全32頁)

⑯発明の名称 複素環式カルボン酸誘導体

⑯特願 昭61-201875

⑯出願 昭61(1986)8月29日

優先権主張 ⑯1985年8月31日⑯イギリス(GB)⑯8521697

⑯発明者	ロジャー・チャールズ・ブラウン	イギリス国レスター・シャー州ロクバロウ、ゴースカバート、ダンカンウェイ8
⑯発明者	デイビッド・ヒューム・ロビンソン	イギリス国レスター・シャー州シェブシエド、カントリーマンズウェイ11
⑯出願人	ファイソンズ・ピーエルシー	イギリス国イプスウィッチャ、プリンセスストリート、ファイソンハウス(番地なし)
⑯代理人	弁理士 高木 千嘉	外2名

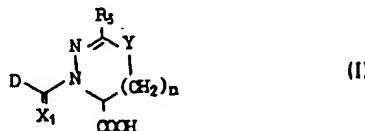
最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称 複素環式カルボン酸誘導体

2. 特許請求の範囲

1) 式(I)



の化合物およびその薬学的に許容し得る塩、エステルおよびアミド、ただし上記式中、YはS、OまたはNR₂であり、

nは0または1であり、

R₃は水素またはC₁~C₁₀のアルキルであり、

R₃は水素、C₁~C₁₀のアルキル、C₃~C₁₀のシクロアルキル、CF₃、SR₁₀、1個またはそれ以上のS、OまたはN原子を含有する5または6員複素環式基、NR₄R₅、フェニルまたはO₁~C₁₂のフェニルアルキルでありそしてフェニ

ル、フェニルアルキルおよび複素環式基は場合によつては更にフェニル基に融合されてもよくそして複素環式基および任意のフェニル基は場合によつてはC₁~C₆のアルキル、ハロゲン、C₁~C₆のアルコキシ、ニトロ、ニトリル、CF₃、SR₆、NR₇R₁₁またはヒドロキシによつて置換されていてもよく、

R₆、R₇およびR₁₁は、同一または異なつていてよくそれぞれ水素またはC₁~C₁₀のアルキルであり、

R₄およびR₅は、同一または異なつていてよく、それぞれ水素、C₁~C₁₀のアルキルまたはフェニルであり、

R₁₀はC₁~C₁₀のアルキルであり、

X₁はSまたはOであり、そして

Dは2~16個の原子からなる鎖でありそして該鎖は基O=X₁から2~6原子離れた位置に

0または8含有置換分を有するものとする。

2) X_1 が0であり、

Dが $ZCHR-$ であり、

Rが水素、 C_1-C_{10} のアルキルまたは NH_2 によって置換された C_1-C_6 のアルキルであり

Zが $R_2CH(COOH)NH-$ または R_1SCH_2- であり、

R_1 が水素または R_6CO- であり、

R_6 が C_1-C_{10} のアルキルまたはフェニルでありそして

R_2 が C_1-C_{10} のアルキルまたは C_7-C_{12} のフェニルアルキルである前記特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3) Zが $R_2OH(COOH)NH-$ でありそして R_3 が C_1-C_{10} のアルキルまたは C_3-C_{10} のシクロアルキルである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

4) Zが $R_2CH(COOH)NH-$ であり、

YがSであり、

2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸および

これらの塩学的に許容し得る塩。

6) 3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)

2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

ベンジル3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボキシレート、

ベンジル3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート、

Rがメチルまたはアミノブチルであり、

Rが0であり、

R_2 がn-プロピルまたはフェニルエチルであり、

R_3 がt-ブチルでありそして

すべての不齊炭素原子がS配位にある前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

5) 5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸および
5-t-ブチル-3-[N²-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-リシル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸および
5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-

3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-

-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボン酸、

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸、

エチル3-(3-アセチルチオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-

-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

ベンジル5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルブ

ロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボキシレート。

ベンジル 5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート。

5 - t - プチル - 3 - [N² - (1 - (S) - カルボキシ - 3 - フエニルプロビル) - L - リシル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸。

ベンジル 3 - [N⁴ - ベンジルオキシカルボニル - N² - (1 - (S) - ベンジルオキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - リシル] - 5 - t - プチル - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボキシレ

トニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート。

3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - [4 - (メチルチオ)フエニル] - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸。

t - プチル 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - [4 - (メチルチオ)フエニル] - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート。

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 2 - (S) - メチル - 1 - オキソプロビル) - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸。

ベンジル 3 - (3 - アセチルチオ - 2 - (S)

ト。

ベンジル 3 - [N⁴ - ベンジルオキシカルボニル - N² - (1 - (S) - ベンジルオキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - リシル] - 5 - t - プチル - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート。

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸。

ベンジル 5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボキシレート。

ベンジル 5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニルプロビル) - L - ア

ラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート。

2 - シクロヘキシル - 5,6 - ジヒドロ - 4 - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロビル) - 4 H - 1,3,4 - テアジアジン - 5 - カルボン酸。

ベンジル 4 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロビル) - 2 - シクロヘキシル - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - 1,3,4 - テアジアジン - 5 - カルボキシレート。

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロビル) - 5 - フエニル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸。

エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロビル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - ガルボ

キシレート、

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸、

ベンジル3-(3-アセチルテオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-

-テアジアゾール-2-カルボキシレート、

ベンジル4-(3-アセチルテオ-1-オキソプロピル)-5,6-ジヒドロ-1-メチル-2-フェニル-4H-1,3,4-トリアシン-5-カルボキシレート、

5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(R)-カルボン酸、

ボキシブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-シクロヘキシル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-5-イソプロピル-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-t-ブチル-3-[N-(1-(R)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(R)-カルボン酸、

5-t-ブチル-3-[N-(1-(R)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-[N-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-カル

ボキシ-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-t-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(R)-カルボン酸、

3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-5-メチル-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-5-(モルホリン-4-イル)-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-t-ブチル-2,3-ジヒドロ-3-(3

-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-
-テアジアゾール-2-カルボン酸、
2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-(4-メトキシエニル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸、
エチル3-(3-アセチルテオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-メチルアミノ-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボキシレート、
2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-(2-メチルエニル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸、
5-(フラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸、

5-(アダマント-1-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸、
エチル5-(アダマント-1-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボキシレート、
2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-メチル-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸、
5-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸、
2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-メチルテオ-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボン酸および

ポン酸、
エチル3-(3-アセチルテオ-1-オキソプロピル)-5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボキシレート、
ベンジル3-(3-アセチルテオ-1-オキソプロピル)-5-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボキシレート、
ベンジル3-(3-アセチルテオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエチル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボキシレート、
エチル3-(3-アセチルテオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-(ナフタレン-2-イル)-1,3,4-テアジアゾール-2-カルボキシレート、

ベンジル3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-メチルテオ-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート、

およびこれらの薬学的に許容し得る塩。

7) 高血圧症状の治療のための薬学的製剤の製造における前記特許請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物の使用。

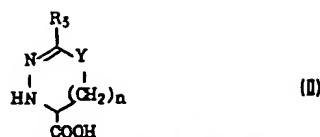
8)(a) 1種またはそれ以上のアミノまたはカルボン酸基が保護されている式(I)の化合物からの保護基の除去、

(b) 式IV

DC(=X₁)X

IV

(式中DおよびX₁は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりでありそしてXは良好な離脱基である)の化合物と式(I)



(式中 R_3 、 Y および n は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりである)の化合物またはその塩、エステル、アミド、互変異性体または保護された導導体との反応。

c) Y 含有複素環の不斉炭素原子が R 配置にある前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物の炭素原子が S 配置にある相当する化合物への変換。

(d) 式(V)



(式中 D および X_1 は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりである)の化合物と式(II) (式中 R_3 、 Y および n は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりである)の化合物との

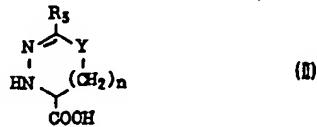
反応、または

(e) 前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物または該化合物の他の塩、エステルまたはアミドを、利用できる薬学的に許容し得るイオンを含有しそして式(II)の化合物または該化合物の別の塩、エステルまたはアミドを式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩に変換可能な化合物で処理することによる前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩の生成。

そして望ましいかまたは必要な場合には得られた化合物の脱保護または薬学的に許容し得る塩、エステルまたはアミドへの式(II)の化合物の変換またはその逆。

からなる前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、エステルまたはアミドの製造方法。

9) 式(IV)



の化合物およびその塩、エステル、アミドおよび互変異性体、ここで上記式中、

Y は S 、 O または NR_6 であり、

n は 0 または 1 であり、

R_9 は水素または C_1 ~ C_{10} のアルキルであり、

R_5 は水素、 C_1 ~ C_{10} のアルキル、 O_3 ~ O_{10} のシクロアルキル、 CF_3 、 BR_{10} 、1個またはそれ以上の S 、 O または N 原子を含有する 5 または 6 員複素環式基、 NR_4R_5 、フェニルまたは C_7 ~ C_{12} のフェニルアルキルでありそしてこれらのフェニル、フェニルアルキルおよび複素環式基は場合によつては更にフェニル基に融合していくともよくそしてまたこれらの複素環式基および任意のフェニル基は場合によつて

は C_1 ~ C_6 のアルキル、ハロゲン、 C_1 ~ C_6 のアルコキシ、ニトロ、ニトリル、 CF_3 、 SR_6 、 NR_7R_1 またはヒドロキシによつて置換されていてもよく、

R_6 、 R_7 および R_1 は同一または異なりてそれぞれ水素または C_1 ~ C_{10} のアルキルであり、

R_4 および R_5 は、同一または異なりてそれぞれ水素、 C_1 ~ C_{10} のアルキルまたはフェニルであり、

R_{10} は C_1 ~ C_{10} のアルキルである。

10) 医薬として使用される前記特許請求の範囲第1項記載の化合物。

11) 薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤または担体と混合した前記特許請求の範囲第1項記載の化合物からなる薬学的製剤。

3 発明の詳細な説明

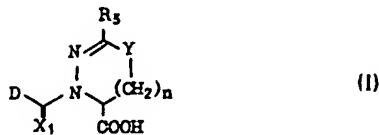
本発明は、新規な化合物、該化合物の製造方

法および該化合物を含有する組成物に関するものである。

例えばフランス特許第2,372,804号明細書およびヨーロッパ特許第0012401号明細書から広範囲の種々なアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤が知られている。

本発明者等は、例えばACE阻害剤としての有利な性質を有する一群の化合物を見出した。

本発明によれば、式(I)



の化合物およびその薬学的に許容し得る塩、エステルおよびアミドが提供される。

上記式中、YはS、OまたはNR₉であり、nは0または1であり、R₉は水素またはC₁~C₁₀のアルキルであり、R₃は水素、C₁~C₁₀のアルキル、

そしてこの鎖は基C=X₁から2~6原子離れた位置に0またはS含有置換分を有している。

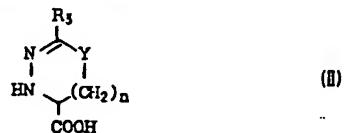
本発明によれば、また、

(a) 1種またはそれ以上のアミノまたはカルボン酸基が保護されている式(I)の化合物からの保護基の除去、

(b) 式(II)



(式中DおよびX₁は前述したとおりでありそしてXは良好な離脱基である)の化合物と式(II)



(式中R₃、Yおよびnは前述したとおりである)の化合物またはその塩、エステル、アミド、互変異性体または保護された誘導体との反応、

(c) Y含有複素環の不齊炭素原子がR配置にあ

C₅~C₁₀のシクロアルキル、CF₃、SR₁₀、1個またはそれ以上のS、OまたはN原子を含有する5または6員の複素環式基、NR₄R₅、フェニルまたはC₇~C₁₂のフェニルアルキルでありそしてこれらのフェニル、フェニルアルキルおよび複素環式基は場合によつては更にフェニル基に融合されていてもよくそしてまたこれらの複素環式基および任意のフェニル基は場合によつてはC₁~C₆アルキル、ハロゲン、C₁~C₆のアルコキシ、ニトロ、ニトリル、OR₃、SR₆、NR₇R₁₁またはヒドロキシによつて置換されていてもよく、R₆、R₇およびR₁₁は同一または異なりてそれぞれ水素またはC₁~C₁₀のアルキルであり、R₄およびR₅は同一または異なつていてもよくそれぞれ水素、C₁~C₁₀のアルキルまたはフェニルであり、R₁₀はC₁~C₁₀のアルキルであり、X₁はSまたはOでありそしてDは2~16個の原子を有する鎖であり

る式(I)の化合物の炭素原子がS配置にある相当する化合物への変換、

(d) 式(IV)



(式中DおよびX₁は前述したとおりである)の化合物と式(II)(式中R₃、Yおよびnは前述したとおりである)の化合物との反応、または

(e) 式(II)の化合物または該化合物の別の塩、エステルまたはアミドを、利用できる薬学的に許容し得るイオンを含有しそして式(II)の化合物または該化合物の他の塩、エステルまたはアミドを式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩に変換することができる化合物で処理することによる式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩の生成、そして望ましいかまたは必要な場合には、得られた化合物の脱保護または薬学的に許容し得る塩、エステルまたはアミドへの式(II)の化合物の

交換またはその逆、
からなる式(I)の化合物またはその楽学的に許容
し得る塩、エステルまたはアミドの製造方法が
提供される。

方法(a)においては、保護基は従来ペプチド合
成に使用されておりそしてペプチド合成に慣用
的に使用されている技術によつて除去すること
のできる任意の保護基であつてもよい。このよ
うに、使用し得るカルボキシ保護基は、直鎖状
または分枝鎖状のアルコキシであるC₁~C₆のアル
コキシ例えば t-ブチルオキシ またはC₇~C₁₂
のフェニルアルコキシ例えばベンジルオキシで
ある。これらの基は、加水分解例えば水性のメ
タノール性水酸化ナトリウムを使用する塩基性
加水分解によつて、または例えばトリフルオロ
酢酸を使用する開裂によつてまたは木炭上のバ
ラジウムを使用する水素添加によつて除去する

ことができる。反応は、無水の条件下例えば
分子ふるいの存在下においてそして塩基例えば
ピロリジンの存在下において実施できる。

方法(b)の反応においては、任意の慣用のペ
プチド合成法を使用することができる。

反応は、場合によつては反応系内における酸
の活性化誘導体例えば無水物またはジシクロヘ
キシルカルボジイミド誘導体の形成からなる。
反応は、反応条件下で不活性である溶剤例えば
ジクロロメタンまたは酢酸エチル中で-10℃乃至
溶剤の沸点好適には0~30℃で実施するこ
ができる。反応は、塩基例えばトリエチルアミ
ンの存在下で実施することができる。反応がジ
シクロヘキシルカルボジイミドを使用する場合
は、反応は、活性化剤例えばヒドロキシベンゾ
トリアゾールの存在下で実施することができる。
反応は、当然使用される特定の活性化誘導体に

ことができる。使用し得るアミノ保護基として
は、C₂~C₇のアルキルオキシカルボニル例えば
 t-ブチルオキシカルボニル またはC₈~C₁₃のフ
エニルアルキルオキシカルボニル例えばベンジ
ルオキシカルボニルがあげられる。カルボキシ
基が保護された出発物質を使用するのが好まし
い。

方法(c)においては、基Xはハロゲン例えば臭
素または塩素である。反応は、反応条件下で不
活性である溶剤例えばアセトニトリル中で0~
100℃好適には約30℃の温度で実施するこ
ができる。反応は、好適には、塩基性条件下例
えばトリエチルアミンまたはポリビニルピリジ
ンの存在下で実施される。

方法(d)の反応は、反応条件下で不活性である
溶剤例えばアセトニトリル中において0℃乃至
溶剤の沸点好適には20~30℃の温度で実施す

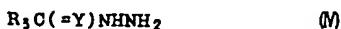
より変化する。

方法(e)においては、塩は、遊離酸またはその
塩、エステル、アミドまたは誘導体または遊離
塩基またはその塩または誘導体を1当量以上の
適当な塩基または酸と反応せしめることによつ
て形成することができる。反応は、塩が不溶性
である溶剤または媒質中でかまたは塩が可溶性
である溶剤例えばエタノール、テトラヒドロフ
ランまたはジエチルエーテル中で実施するこ
ができる。溶剤は真空乾燥または凍結乾燥によ
つて除去し得る。反応は複分解法であつてもよ
くまた反応はイオン交換樹脂上で実施すること
もできる。

式(I)の化合物の楽学的に許容し得る塩には、
アンモニウム塩、アルカリ金属塩例えばナトリ
ウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩例
えばカルシウムおよびマグネシウム塩、有根塩

基との塩例えばジシクロヘキシルアミンまたはN-メチル-D-グルカミンとの塩、およびアミノ酸例えばアルギニン、リジンなどとの塩が含まれる。また、分子が塩基性質を含有する場合は、有機または無機酸例えばHCl、HBr、H₂SO₄、H₃PO₄、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、フマール酸、またはシヨウノクスルホン酸との塩を包含する。例えば生成物の単離または精製において他の塩もまた有用であるけれども、非毒性の生理学的に許容し得る塩が好適である。

前述した方法に対する出発物質は、既知であるかまたは慣用の方法によつて既知化合物から製造してもよい。従つて、 α が0である式(I)の化合物は、エタノールのようなアルカノール中で室温で式(M)



式(M)



(式中Xは前述したとおりである)の化合物またはその塩、エステル、アミドまたは保護された誘導体と反応せしめることによつて製造することができる。

式(M)の化合物は、それ自体既知の慣用の方法を使用して適当な酸またはその誘導体から製造することができる。

式(I)の化合物およびそれに対する中間体は、それ自体既知の慣用の技術を使用してそれらの反応混合物から単離することができる。

前述した方法により式(I)の化合物またはその誘導体を生成し得る。そのようにして生成された任意の誘導体を処理して式(I)の遊離化合物を遊離することまたは一つの誘導体を他の誘導体に変換することもまた本発明の範囲に含まれる。

(式中R₃およびYは前述したとおりである)の化合物またはその塩をグリオキシル酸(またはその塩、エステル、アミドまたは保護された誘導体)と反応せしめることによつて製造することができる。

式(M)の化合物は、式(VI)



(式中R₃およびYは前述したとおりである)の互変異性形態またはその塩、エステル、アミドまたは保護された誘導体として存在し得る。

α が1である式(M)の化合物は、例えば反応条件下で不活性である溶剤例えばベンゼン中で塩基例えば1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エンの存在下において0~100°C好適には0~25°Cの温度で式(VI)の化合物またはその塩を

前述した方法のほかに、式(I)の化合物は、構造的に類似した化合物の製造に対して知られている方法と同様な種々の方法によつて製造することができる。

更に、本発明によつて、中間体として有用な式(M)の化合物およびその塩、エステル、アミドおよび保護された誘導体が提供される。

聚学的に許容し得るエステルには、C₁~C₁₀アルコールとのエステル例えばC₁~C₆のアルキルエステルおよびベンジルアルコールとのエステルが含まれる。例えば、アミドは、例えば未置換のまたはモノ-またはジ-C₁~C₆アルキルアミドであつてもよくそして慣用の技術例えば相当する酸のエステルとアンモニアまたは適当なアミンとの反応によつて製造することができる。

Dは好ましくは2~11個の原子、より好適には

3~11個の原子そして最適には3~6個の原子からなる鎖である式(I)の化合物である。

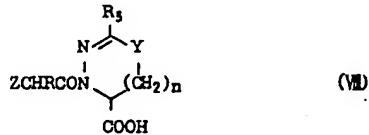
鎖D中の原子がCおよびNから選択されることが好ましい。更に好ましくは4個より少ないN原子、より好適には3個より少ないN原子そして最適にはN原子1個のみが鎖中に存在する。1個のN原子が鎖中にある場合は、それは基C=X₁から5個より少ない原子、好適には3個より少ない原子そして最適には1個の原子だけ離れていることが好ましい。

鎖は、場合によつては置換されていてもよい。このような置換分は、C₁~C₁₀のアルキル、フェニルおよびC₁~C₆のアミノアルキルから選択されることが好適である。置換分は、鎖Dのそれぞれまたはどちらかの端部にあることが好ましい。このように置換分がC₁~C₁₀のアルキルまたはC₁~C₆のアミノアルキルである場合は、それ

はアセチルチオであることが好適である。

X₁は好適にはOである。

式(VII)



の化合物群およびこれらの薬学的に許容し得る塩、エステルおよびアミドが好適である。

上記式中

R₃、YおよびZは前述したとおりであり、

Rは水素、C₁~C₁₀のアルキルまたはNH₂で置換されたC₁~C₆のアルキルであり、

ZはR₂CH(COOH)NH-またはR₁SCH₂-であり

R₁は水素またはR₈CO-であり、

R₂はC₁~C₁₀のアルキルまたはC₇~C₁₂のフェニルアルキルでありそしてR₈はC₁~C₁₀のアルキルまたはフェニルである。

は基C=X₁に隣接する末端にあることが好ましい。アルキル置換分は、好適には、C₁~C₆のアルキル、より好適にはC₁~C₃のアルキルそして最適にはメチルである。アミノアルキル置換分は、好適にはC₁~C₄のアミノアルキルそしてより好適にはアミノブチルである。置換分がフェニルである場合は、それは基C=X₁から離れた鎖Dの末端にあることが好ましい。

OまたはS含有置換分は、有機亜鉛をキレートできるものであることが好適である。OまたはS含有置換分は、好適には、基C=X₁から3~5原子そしてより好適には基C=X₁から3原子離れた位置にある。置換分がOを含有する場合は、それはC=O基より好適には-COOH基またはその誘導体例えばC₁~C₆のアルキルエステルであることが好ましい。置換分がSを含有する場合は、それは基-SHまたはその保護された誘導体例え

ZがR₂CH(COOH)NH-である式(I)の化合物が好適である。

ZがR₂CH(COOH)NH-である場合、式(VII)中の部分的構造-NHCHRCO-は天然に生ずるアミノ酸の一部であることが好ましい。特にZがR₂CH(COOH)NH-でありそして2個の-COOH基が異なる形態例えば一方がエステル化されており他方がそうでない化合物が提供される。また、置換分Z中の基COOHがエステルまたはアミドの形態例えばC₁~C₆のアルキルエステル好適にはエチルエステルの形態にあることが好適である。更に、置換分Z中の基COOHまたはその誘導体が結合している炭素原子がS配置にあることが好適である。

R、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀またはR₁₁のいずれかがアルキルを示す場合は、これらは独立して、例えば6個までの炭素原子を含有する直鎖状、分枝鎖状または環状アルキルであ

り得る。Rは、C₁~C₆のアルキルまたはC₁~C₆のアミノアルキルであることが好適である。Rが未置換のC₁~C₆のアルキルである場合は、Rはメチルであることが好ましい。RがC₁~C₆のアミノアルキルである場合は、NH₂基は非分枝鎖の末端にあることが好ましく、特にRが基-CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂であることが好適である。更にRが結合している炭素原子がS配置にあることが好ましい。

R₂がアルキルである場合は、それは直鎖状のアルキルであるのが良く好適にはC₁~C₆のアルキルそして最適にはローブロピルである。R₂がC₇~C₁₂のフェニルアルキルである場合は、アルキル鎖は1~3個の炭素原子を含有することが好ましい。特に、R₂がフェニルアルキルである場合は、R₂がフェニルエチルであることが好ましい。

ベンジル、ナフチルおよびフェニル（場合によつてはメチルチオ、メトキシ、メチル、エチル、塩素またはOP₃で置換されていてもよい）である。

R₃はC₁~C₁₀のアルキルまたはC₃~C₁₀のシクロアルキルより好適にはC₁~C₆のアルキルまたはC₅~C₆のシクロアルキルであることが好ましい。特にR₃はt-ブチルまたはシクロヘキシルのいずれかであることが好適である。

Yは好適にはO、より好適にはSである。

ロはOであることが好適である。

Y含有複素環上の-COOH置換分は、誘導化されないことが好ましい。更にY含有複素環の不齊炭素原子はS配置にあることが好ましい。

R₁は好適には水素である。

特に、ZがR₂CH(COOH)NH-であり、YがSであり、Rがメチルまたはアミノブチルであり、

R₃はC₁~C₁₀のアルキルであることが好ましく、より好適にはC₁~C₆のアルキルそして最適にはメチルである。

R₁₀はC₁~C₆のアルキルそしてより好適にはメチルであることが好ましい。

R₃がアルキルを示す場合は、それは例えば10個までの炭素原子を含有する直鎖状、分枝鎖状または環状アルキルである。環状アルキルなる語は、モノ-、ビ-またはトリ-環状アルカンを包含する。R₃が5員複素環式基を示す場合は、1個の異種のみが存在することが好ましい。R₃が6員複素環式基を示す場合は、好適にはNおよびOから選択された1個または2個の異種原子が存在することが好ましい。R₃の例は、メチル、ピリジル、フリル、メトキシ、メチルチオ、t-ブチル、イソブロピル、シクロヘキシル、モルホリニル、アダマンチル、メチルアミノ、

ロがOであり、R₂がローブロピルまたはフェニルエチルでありそしてR₃がt-ブチルである式(IV)の特定の化合物群およびその光学的に許容し得る塩、エステルおよびアミドが好適である。

式(IV)の化合物の好適な塩は、マレイン酸塩、塩酸塩、アンモニウム塩またはジシクロヘキシル-アンモニウム塩である。

式(II)の化合物は1個またはそれ以上の不齊炭素原子を含有しておりそしてそれ故に光学的および（または）ジアステレオ異性を示す。ジアステレオ異性体は、慣用の技術例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶化を使用して分離することができる。種々の光学異性体は、慣用の技術例えば分別結晶化またはHPLC技術を使用する化合物のラセミ混合物または他の混合物からの分離によつて単離することができる。このようにする代りに、所望の光学異性体は、ラセミ

化を起さない条件下で適当な光学的に活性を出
る物質を反応せしめることによつて製造するこ
とができる。不斉炭素原子がS配置にある式(I)
および式(IV)の化合物が好適である。

本発明の化合物は、類似構造の化合物と比較
した場合に、より効果的であり、副作用が少な
く、より長く作用し、より吸収され易く、毒性
が低く、異なる方法で体組織内に分布されかつ
その他の有利な性質を有するという点において
好都合である。

本発明の化合物は、薬理学的性質を有するた
めに有用である。特に、本発明の化合物は、ア
ンギオテンシン変換酵素を阻害しそしてその結
果、アンギオテンシンIIへのデカペプチドアン
ギオテンシンIの変換を遮断する(例Aを参照
されたい)。アンギオテンシンIIは、哺乳動物
における強力な血管収縮剤である。それは、ま
た、塩および体液保持を招くアルドステロン放
出を刺激する。血圧の増大はこれらの変化の生
理学的結果である。このように、アンギオテ
ンシン変換酵素の阻害剤は、種々な動物における

有効な抗高血圧剤であり(例Bを参照されたい)
そして例えば腎血管、懸性または本懸性高血圧
または慢性のうつ血性心麻痺の患者に臨床的に
使用される。例えば、D. W. クンシュマン等著の
「Biochemistry」16巻5484頁(1977年)
およびE. W. ベトリロおよびM. A. オンデチ著の
「Med. Res. Rev.」2巻93頁(1982年)を
参照されたい。

このように、本発明の化合物は、ヒトを含め
た高血圧の哺乳動物を治療する抗高血圧剤と
して有用であり、そして例えば過当な薬学的に許
容し得る賦形剤、稀釀剤または担体を含有する
製剤として血圧の低下を達成するために使用す
ることができる。本発明の化合物を、一般に1
~500mgの単位使用量で1日に数回例えば1~
4回投与(動物またはヒト)し、従つて1日当
り1~2000mgの全投与量を与えることができる。

投与量は、病気のタイプおよび程度、患者の体
重および当薬者が認証するであろうその他のフ
ラクターによつて変化する。

本発明の化合物は、他の薬学的に活性な化
合物例えば利尿剤または抗高血圧剤と組み合わせ
て投与することができる。他の薬学的に活性な
化合物の使用量は、その化合物をそれ自体で投
与する場合に通常使用されている量であるが、
好適には若干低い量である。これらの組み合
せについて説明すると、例えば1日当り1~
200mgの範囲で臨床的に有効である本発明の抗
高血圧剤の1種を、例えば1日当り1~200mg
の範囲の量で、以下に示した抗高血圧剤および
利尿剤と指示された1日当りの投与量範囲で組
み合わせることができる。即ち、

ヒドロクロロチアジド(15~200mg)、クロ
ロチアジド(125~2000mg)、エタクリン酸

(15~200mg)、アミロリド(5~20mg)、フロセミド(5~80mg)、プロバノロール(20~480mg)、チモロール(5~50mg)、ニフェジピン(20~100mg)、ペラバミル(120~480mg)、およびメチルドーバ(65~2000mg)。更に、ヒドロクロロチアジド(15~200mg)とアミロリド(5~20mg)と本発明の変換酵素阻害剤(1~200mg)かまたはヒドロクロロチアジド(15~200mg)とチモロール(5~50mg)と本発明の変換酵素阻害剤(1~200mg)との三成分添剤組み合わせが考えられる。前述した投与量範囲は、1日当たりの使用量を分割可能にするのに必要な単位ベースを基にして調節することができる。また、投与量は、病気の程度、患者の体重および当薬者が認識するであろうその他のファクターによって変化し得る。

ステアリン酸マグネシウム、流動助剤例えばタルクまたはコロイド状二酸化珪素、および、崩壊剤例えば澱粉またはニムセル、(Nymcel)、Ac-Di-Sol、エクスプロタブ(Explotab)およびプラストンXL(PlasdoneXL)の商標名で販売されている物質とともに、1粒またはそれ以上の変性形態の澱粉、磷酸カルシウム、糖例えばラクトース、微結晶セルロースおよび(または)他の直接に圧縮できる賦形剤と混合する。次に、直接圧縮することによって錠剤を形成しそして被被覆または例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースでフィルム被覆することができる。

あるいはまた、活性成分を打錠前に顆粒化することができる。この場合には、活性成分を1種またはそれ以上の澱粉、磷酸カルシウム、糖例えばラクトース、微結晶性セルロースまたは

本発明によれば、また、薬学的に許容し得る補助剤、稀釈剤または担体と混合した式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩またはエステルの好適には80重量%より少なくそしてより好適には50重量%より少なく(例えば1~20重量%からなる薬学的組成物が提供される。

このように、化合物は、錠剤、カプセル、霧剤、坐剤、懸濁液、溶液、注射液、移植剤、局所剤例えば経皮製剤例えばゲル、クリーム、軟膏、エーロソルまたは混合体系、または吸入形態例えばエーロソルまたは粉末処方物として使用し得る。

食道を経て摂取しそして内容物を胃腸管内に放出するようになつてゐる組成物が好適である。従つて、例えば直接に圧縮することによつて製造される錠剤が好ましい。この方法においては、活性成分を、潤滑剤例えばステアリン酸または

他の適当な賦形剤と混合しそして結合剤例えば澱粉、子じめゲル化した澱粉、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、変性ゼラチンまたはセルロース誘導体例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて顆粒化する。次に、この顆粒を乾燥し、ふるいにかけそして前述したような潤滑剤、流動助剤、および崩壊剤と混合する。次に、顆粒を圧縮することによつて錠剤を形成しそしてこれを被被覆するかまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースでフィルム被覆する。

他の方法として、打錠における中間体として前述したような粉末、混合物または顆粒を、適当な例えばゼラチンのカプセルに充填することができる。

活性成分の生物学的利用能を改善するためまたは利用能の変化を少なめるために、化合物を
(a) 適当な溶剤例えばポリエチレングリコ-

ル、ゲルカイア (Gelucaire)、落花生油、(水素添加)植物油またはみつろうに溶解しそして次に溶液をゼラチンカプセルに充填することができる。

(b) 他の賦形剤と混合する前に吸留乾燥または凍結乾燥した形態として製造することができる。

(c) 他の賦形剤と混合する前にミル処理および(または)微小化して大なる表面積を有する粉末を製造することができる。

(d) 溶液となしそして大なる表面積を有する不活性賦形剤例えばコロイド状二酸化珪素上に分配することができる。溶剤を蒸発させそして更に賦形剤を加える。

(e) 他の賦形剤との混合前にシクロデキストリンとの複合体に形成することができる。この複合体は光安定性の増加を助ける。または

式(I)の化合物のあるものは、水和物または例えばエタノールのようなアルコールとの溶媒和物を形成することができ、あるいはまた例えばYがNHである場合は互変異性形態で存在することができる。

本発明を更に以下の例によつて説明する。しかしながら、本発明はこれらの例に限定されるものではない、以下の例において、温度は°Cである。

例 1

3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

(a) ベンジル 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

(f) 更に賦形剤と混合する前に例えばポリビニルビロリドン、ポリエチレングリコール、変性セルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、尿素、または糖を使用して固溶体にするかまたは共沈済することができる。

前記化合物は通常の形態でもあるいは例えば前述したような変性形態であつても、調節された放出形態に調製することができる。従つて、化合物は、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロースまたはオイドラギット® (Budragit) から形成された重合体マトリックス中に分散または含有させることができ。あるいはまた、化合物は半透性の膜例えばシエラック、エチルセルロースまたはアクリレート/メタクリレート重合体によつて囲まれている緩剤またはビーズとして調製することができる。

エタノール (5 ml) 中のベンゼンカルボニルビロリド (2 g) およびベンジルグリオキシレート (2.6 g) の溶液を窒素下室温で18時間攪拌する。溶剤を蒸発によつて除去そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理してベージュ色の固体物として標記a)項化合物を得る。

質量スペクトルは M^+ 298 (基ビーグ 163) を示す。

$C_{18}H_{14}N_2O_2S$ は 298 の分子量を必要とする。

(b) ベンジル 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボキシレート

ジクロロメタン (100 ml) 中の N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル)

- L - アラニン (3.1 g) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.7 g) の搅拌混合物を、ジクロロメタン (25 mL) 中の工程(b)の生成物 (6.85 g) の溶液で処理する。ジクロロメタン (20 mL) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (22.6 g) の溶液を 20 分にわたって加えそして混合物を窒素下室温で 2 日間搅拌する。

懸濁した固体を沪過し、沪液を蒸発させそして残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理によつて精製してゴム状物として標記b)項生成物 (5.23 g) を得る。

速原子衝撃質量スペクトルは $M^+ 560$ (基ピーク 91) を示す。

$C_{11}H_{19}N_3O_5S$ は、559の分子量を必要とする。

(c) ベンジル 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニ

エタノール (20 mL) 中の工程(c)からの生成物 (0.26 g) の溶液を、木炭上の 10% パラジウム (0.1 g) で処理しそして加圧容器中で 3 気圧の水素下に室温で 3 日間搅拌する。触媒を沪去しそして沪液を蒸発させる。残留物をエーテルとともにすりつぶして白色の固体物として標記生成物 (0.08 g) を得る。融点 180.5~182°

質量スペクトル (FAB) は $M^+ 470$ (基ピーク 234) を示す。

$C_{14}H_{27}N_3O_5S$ は 469の分子量を必要とする。

例 2

3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボン酸

エタノール (100 mL) 中の例 1 の工程(b)からの生成物 (0.43 g) の溶液を、木炭上の 10%

ル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 (S) - カルボキシレート

アセトニトリル (3.2 mL) 中の工程(b)からの生成物 (0.16 g)、ビロリジン (0.16 g) および 3 A 分子ふるい (0.2 g) の溶液を室温で 3.5 時間搅拌する。混合物を水に注加しそしてエーテルで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理してゴム状物として標記c) 項生成物 (0.05 g) を得る。

速原子衝撃質量スペクトルは $M^+ 560$ (基ピーク 91) を示す。

$C_{11}H_{19}N_3O_5S$ は 559の分子量を必要とする。

(d) 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

パラジウム (0.1 g) で処理しそして加圧容器中において 3 気圧の水素下に室温で 3 日間搅拌する。触媒を沪去しそして沪液を蒸発させる。残留物をエーテルと石油エーテルの混合物 (沸点 40~60°) とともにすりつぶして淡灰色の非結晶性固体物として標記生成物 (0.19 g) を得る。

質量スペクトル (FAB) は、 $M^+ 470$ (基ピーク 234) を示す。

$C_{14}H_{27}N_3O_5S$ は 469の分子量を必要とする。

例 3

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカブト - 1 - オキソプロピル) - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

(a) エチル 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

エタノール(1ml)中のベンゼンカルボチオイソク酸ヒドラジド(0.4g)およびエチルグリオキシレート(0.4g)の溶液を室温で2時間攪拌する。溶剤を蒸発によつて除去しそして残留物をトルエン(×2)とともに再蒸発してゴム状物として標記a)項生成物(0.7g)を得る。

質量スペクトルは M^+ 236 (基ピーク163) を示す。

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ は 236 の分子量を必要とする。

(b) エチル 3 - (3 - アセチルテオ - 1 - オキソブロビル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

トルエン(100ml)中の工程(a)の生成物(236g)の溶液をポリビニルビリジン(2.0g)および3 - アセチルテオブロバノイルクロライド

液で添加処理する。混合物を2時間にわたつて室温に加温しそして次に酢酸エチルと水との間に分配する。水性相を2N HClで酸性にしそして有機相を分離し、水洗し、乾燥しそして蒸発させて油状物を得る。得られた油状物を徐々に結晶化して白色結晶として標記生成物(0.7g)を得る。融点145~146°

$C_{12}H_{12}N_2O_3S_2$ に対する元素分析値

C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値: 48.65	4.05	9.46	21.62
実験値: 48.54	4.17	9.49	21.68

例 4

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルブロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

(a) ベンジル 5 - t - プチル - 2,3 - ジヒドロ

(1.7g)で処理しそして混合物を室温で4時間攪拌する。混合物を沪過しそして沪液を亜炭酸ナトリウムの飽和溶液(100ml)とともに1時間振拌する。有機相を分離し、水洗し、乾燥しそして蒸発させてゴム状物を得る。この残留物をフラッショクロマトグラフィー処理によつて精製して油状物として標記b)項生成物(262g)を得る。

質量スペクトルは M^+ 366 (基ピーク163) を示す。

$C_{16}H_{18}N_2O_4S_2$ は 366 の分子量を必要とする。

(c) 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカブト - 1 - オキソブロビル) - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸
メタノール(20ml)中の工程(b)の生成物(2.6g)の溶液を室温下で0°に冷却しそして水(8ml)中の水酸化カリウム(1.42g)の溶

- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

エタノール(15ml)中のt - プチルカルボチオイソク酸ヒドラジド(0.7g)およびベンジルグリオキシレート(1g)の溶液を、室温下で1.6時間攪拌する。溶剤を蒸発によつて除去しそして残留物をフラッショクロマトグラフィー処理(石油エーテル/酢酸エチル溶媒)によつて精製してゴム状物として標記a)項生成物(1.1g)を得る。

(b) ベンジル 5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルブロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボキシレート

ジクロロメタン(40ml)中のN - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルブロビル)

-L-アラニン(0.57g)および1-ヒドロキシベンソトリアゾール(0.28g)の搅拌混合物を、ジクロロメタン(5ml)中の工程(c)の生成物(1.14g)の溶液で処理する。ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.42g)を加えそして混合物を窒素下に室温で16時間搅拌する。懸濁した固形物を沪過によって除去そして沪液を蒸発させてゴム状物を得る。残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理によって精製して油状物として標記b)項生成物(0.82g)を得る。

質量スペクトル(FAB)は、 M^+ 540(基ピーク91)を示す。

$C_{21}H_{37}N_3O_5S$ は 539 の分子量を必要とする。

(c) ベンジル 5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) -

-テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸エタノール(100ml)中の工程(c)からの生成物(0.67g)の溶液を、炭素上の10%バラジウム(0.6g)で処理そして混合物を水素の一気圧下で16時間搅拌する。触媒を沪過によって除去そして沪液を蒸発によって約2mlの容量まで減少させる。溶液を冷却して、白色結晶として標記生成物(0.3g)が得られる。融点165~168°

$C_{22}H_{31}N_3O_5S$ に対する元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値：	58.80	6.90	9.35	7.13
実験値：	58.87	6.89	9.34	7.21
質量スペクトル(FAB)は、 M^+ 450(基ピーク234)を示す。				

$C_{22}H_{31}N_3O_5S$ は 449 の分子量を必要とする。

例 5

カルボキシレート

乾燥アセトニトリル(30ml)中の工程(b)からの生成物(1.0g)およびビロリジン(1g)の溶液を、摩砕した3A分子ふるいで処理そして混合物を室温で6時間搅拌する。揮発性物質を蒸発によって除去そしてフラッシュクロマトグラフィー処理(石油エーテル/酢酸エチル溶離剤)によってより極性のS,S,R異性体からS,S,S異性体を分離する。標記c)項生成物(0.4g)がきれいなゴム状物として単離される。

質量スペクトルは M^+ 539(基ピーク234)を示す。

$C_{20}H_{37}N_3O_5S$ は 539 の分子量を必要とする。

(d) 5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) -

5 - t - プチル - 3 - [N² - (1 - (S) - カルボキシ - 3 - フエニルプロピル) - L - リシル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

(e) ベンジル 2 - ヒドロキシ - 4 - フエニルブタノエート

酢酸エチル(64ml)中の2 - ヒドロキシ - 4 - フエニルブタノエート(20.4g)、トリエチルアミン(15.9ml)および臭化ベンジル(1275ml)の溶液を、16時間加熱還流する。溶液を冷却そして水とエーテルの混合物に注加する。分離した有機抽出液を氷和重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥そして沪過する。沪液を蒸発させて残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理(石油エーテル/酢酸エチル溶離剤)によって精製して黄色の油状物として標記a)項生成物(1.4g)

を得る。

質量スペクトルは M^+ 270 (基ビーグ 91) を示す。

$C_{17}H_{18}O_3$ は 270 の分子量を必要とする。

(b) N^4 -ベンジルオキシカルボニル- N^2 - (1-(S)-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-リジン塩酸塩ジクロロメタン (136 ml) 中の工程(b)からの生成物 (13.8 g) およびビロリジン (6.6 ml) の溶液を、窒素下で 0.5 時間にわたって 5°C に冷却したジクロロメタン (136 ml) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (12.9 ml) の攪拌溶液に加える。更に 0.5 時間後に、溶液を水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、沪過しそして沪液を蒸発させる。

残留物をジクロロメタン (136 ml) にとりそしてジクロロメタン (136 ml) 中の N^4 -ベンジ

$C_{21}H_{28}N_2O_8$ は 532 の分子量を必要とする。

(c) ベンジル 3- [N^4 -ベンジルオキシカルボニル- N^2 - (1-(S)-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-リシル] -5- t-ブチル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(R)-カルボキシレート

ジクロロメタン (8.5 ml) 中の工程(b)からの SS 生成物 (5.68 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.35 g) の攪拌溶液をジクロロメタン (6.0 ml) 中の例 4、工程(b)の生成物 (5.87 g) の溶液で処理する。ジクロロメタン (8.5 ml) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (2.1 g) の溶液を 5 分にわたって加えそして混合物を窒素下において室温で 18 時間攪拌する。トリエチルアミン (1.4 ml) を加えそして懸濁した固形物を沪過によって除去する。

ルオキシカルボニル-L-リジン- t-ブチルエステル (15.5 g) およびトリエチルアミン (6.5 ml) の溶液に加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、2.5 時間加熱温流し、冷却し、水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして沪過する。沪液を蒸発させそして残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理 (エーテル/石油エーテル溶離剤) によって精製してより極性の SS 異性体を単離する。

エーテル (15 ml) 中の SS t-ブチルエステル (0.5 g) の溶液を +5° に冷却しそして塩化水素で 2 時間飽和する。溶液を室温で更に 18 時間攪拌し次いで溶剤を蒸発によって除去する。残留物をエーテル中ですりつぶして白色の固形物として標記(c)項生成物 (0.39 g) を得る。

速原子衝撃質量スペクトルは、 M^+ 533 (基ビーグ 91) を示す。

沪液を蒸発させそして残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理によって精製して油状物として標記(c)項生成物 (2.1 g) を得る。

速原子衝撃質量スペクトルは、 M^+ 793 (基ビーグ 91) を示す。

$C_{48}H_{52}N_4O_7S$ は、792 の分子量を必要とする。

(d) ベンジル 3- [N^4 -ベンジルオキシカルボニル- N^2 - (1-(S)-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-リシル] -5- t-ブチル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-テアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート

乾燥アセトニトリル (6.0 ml) 中の工程(c)の生成物 (2.1 g) およびビロリジン (1.6 ml) の溶液を、磨碎した 3 A 分子ふるいで処理そして混合物を窒素下において室温で 24 時間攪拌する。揮発性物質を蒸発によって除去しそし

て SSS 同性体をフラッシュクロマトグラフィー処理によつてより極性の SSR 同性体から分離する。SSS 標記 d) 項生成物 (0.47g) がきれいな油状物として単離される。

速原子衝撃質量スペクトルは $M^+ 793$ (基ビーグ 91) を示す。

$C_{45}H_{32}N_4O_8S$ は 792 の分子量を必要とする。

(e) 5 - t - プチル - 3 - [N^3 - (1 - (S) - カルボキシ - 3 - フエニルプロピル) - L - リシル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

エタノール (90mL) 中の工程 (d) からの生成物 (1.1g) の溶液を、炭素上の 10% パラジウム (0.9g) で処理しそして混合物を 1 気圧の水素下で 1 時間攪拌する。触媒を沪過によつて除去しそして沪液を蒸発させる。残留物をテトラヒドロフランとエタノールの混合物から再結晶せ

ン酸無水物 (4.05g) を滴加しながら、乾燥ジクロロメタン (500mL) 中のビリジン (11.9g) の溶液を -22° で急速に攪拌する。添加後、白色のスラリーを -22° で 1.5 分攪拌し、次にジクロロメタン中のエチル 2 - ヒドロキシベンタノエート (16.8g) の溶液を、この温度で 2 分間かけて加える。次に温度を室温に上昇させそして混合物を 1 時間はげしく攪拌し、その後白色の固体物を沪去し、ジクロロメタンで十分に洗浄しそして合した洗液および沪液を蒸発乾涸する。得られた油状の固体物を 60 - 80° の石油エーテルにとりそしてシリカの短床に通し、更に石油エーテルで溶離する。石油エーテル溶液を蒸発乾涸して油状物 (23.4g) を得る。

NMR、 $CDCl_3$ δ : 1.0 (3H, t), 1.32 (3H, t), 1.5 (2H, m), 2.0 (2H, m), 4.3 (2H, m), 5.12 (1H, t)

(f) $N - (1 - \text{エトキシカルボニルブチル}) -$

しめて白色の固体物として脱離生成物 (12.4g) を得る。融点: 180 ~ 190° で徐々に分解する。

$C_{23}H_{34}N_4O_8S \cdot 0.77 H_2O$ に対する元素分析値

C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	H_2O (%)
------	------	------	------	------------

計算値: 56.11	7.23	11.39	6.51	28.2
------------	------	-------	------	------

実験値: 55.86	6.97	11.24	6.56	28.3
------------	------	-------	------	------

速原子衝撃質量スペクトルは $M^+ 479$ (基ビーグ 84) を示す。

$C_{23}H_{34}N_4O_8S$ は 478 の分子量を必要とする。

例 6

5 - t - プチル - 3 - [$N - (1 - (S) - \text{エトキシカルボニルブチル}) - L - \text{アラニル}] - 2,3 - \text{ジヒドロ} - 1,3,4 - \text{テアジアゾール} - 2 - (S) - \text{カルボン酸}$

(a) エチル 2 - ([(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ) ベンタノエート

窒素下において、トリフルオロメタンスルホ

L - アラニンベンジルエステル

L - アラニンベンジルエステル塩酸塩 (100g) を、トリエチルアミンを使用してジクロロメタン中で遊離塩基に変換する。得られた混合物を蒸発乾涸しそして残留物をジエチルエーテルで数回スラリー化する。合したエーテル溶液を蒸発乾涸して油状物として遊離塩基を得る。

この油状物をジクロロメタン (200mL) に溶解しそしてトリエチルアミン (7.2g) を加える。ジクロロメタン中の工程 (a) からの生成物 (12.8g) の溶液を 30 分にわたつて滴加しながら、得られた溶液を窒素下で室温で攪拌する。得られた混合物を室温で 2 時間、還流下で 2 時間攪拌し次いで蒸発乾涸して油状残留物を得る。これを、溶離剤として 60 ~ 80° の石油エーテル / ジエチルエーテル (5 : 1) を使用してシリカ上でフラッシュクロマトグラフィー処理することによ

特開昭62-53976 (20)

り精製して溶媒の順序で R,S (4.8g, 34%) および S,S (4.7g, 33%) ジアステレオ異性体を得る。

R,S

NMR, CDCl_3 δ : 0.9 (3H, t), 1.24 (3H, t), 1.30 (3H, d), 1.38 (2H, m), 1.6 (2H, m), 3.27 (1H, t), 3.4 (1H, q), 4.12 (2H, m), 5.15 (2H, q), 7.35 (5H, s)

S,S

NMR, CDCl_3 δ : 0.9 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.38 (3H, d), 1.3~1.8 (4H, m), 3.28 (1H, t), 3.4 (1H, q), 4.18 (2H, m), 5.17 (2H, q), 7.35 (5H, s)

(c) $\text{N} - (1 - (S) - \text{エトキシカルボニルブチル}) - L - \text{アラニン}$

エタノール (250mL) 中の工程(b)からの S,S ジアステレオ異性体ベンジルエステル (6.2g)

(0.62g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.45g) の混合物を、ベンジル 5 - t - ブチル - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート (1.6g) とともに 30 分間搅拌する。次にジクロヘキシカルボジイミド (0.6g) を加えそして得られた混合物を 18 時間搅拌し、沪過そして沪液を蒸発乾涸する。残留物を、溶媒としてジエチルエーテル / 石油エーテル (60~80°) (1:1) を使用してシリカ上でカラムクロマトグラフィー処理することにより精製して必要なジエステル (1.1g) を油状物として得る。

NMR, CDCl_3 δ : 0.9 (3H, t), 1.2~1.7 (19H, m), 3.3 (1H, t), 4.2 (3H, m), 5.2 (2H, q), 6.18 (1H, s), 7.35 (5H, s)

(d) ベンジル 5 - t - ブチル - 3 - [$\text{N} - (1 - (S) - \text{エトキシカルボニルブチル}) - L -$

を、木炭上の 10% パラジウム (0.6g) 上において 3 気圧で室温で 30 分水素添加する。触媒を沪過によつて除去しそして沪液を殆んど蒸発乾涸する。残留物をジエチルエーテルでスラリ化しそして白色の固体物を沪去しそして乾燥して必要な生成物 (3.8g) を得る。融点 153~154°

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ に対する元素分析値

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 55.29 8.75 6.45

実験値 : 55.62 8.47 6.32

(d) ベンジル 5 - t - ブチル - 3 - [$\text{N} - (1 - (S) - \text{エトキシカルボニルブチル}) - L - \text{アラニル} - 2,3 - \text{ジヒドロ} - 1,3,4 - \text{テアジアゾール} - 2 - (R) - \text{カルボキシレート}$ 空素下室温において、乾燥ジクロロメタン (125mL) 中の工程(c)からの S,S アミノ酸

アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート 空素下において、ビロリジン (1.5mL) を S,S,R エステル (工程(d)) (1.6g) の溶液に加えそして得られた溶液を室温で 24 時間搅拌する。そのようにして得られた S,S,R および S,S,S エステルの 1:1 混合物を、溶媒として酢酸エチル / 石油エーテル (60~80°) (1:3) を使用してシリカ上でフラッシュクロマトグラフィー処理することにより分離してそれぞれの異性体 0.65g を得る。S,S,R 異性体は再循環する。その結果、全交換率は 81% であつた。

NMR, CDCl_3 δ : 0.9 (3H, t), 1.2~1.7 (19H, m)

3.3 (1H, t), 4.2 (3H, m), 5.17 (2H, s)

6.18 (1H, s), 7.35 (5H, s)

(f) 5 - t - ブチル - 3 - [$\text{N} - (1 - (S) - \text{エトキシカルボニルブチル}) - L - \text{アラニル}$]

- 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

エタノール (500ml) 中の工程(e) からの 88.8
ベンジルエステル (1.8g) を、大気圧および室
温で木炭上の 10% パラジウム (1.8g) 上で 5
時間水素添加する。沈殿を沪過によつて除去し
そして沪液を蒸発乾涸する。残留物をエーテル
/ 石油エーテル (60~80°) の 1 : 1 混合物と
ともにすりつぶして必要な酸 (1.3g) を白色の
固体物として得る。融点 183~185°

C₁₇H₂₀N₃O₅S · 2.5H₂O に対する元素分析値

C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値: 47.22	7.87	9.72	7.41
実験値: 47.13	7.89	9.31	7.12

例 7

3 - (N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3
- フエニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3

- ジヒドロ - 5 - (4 - (メチルチオ) フエニル) - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

(a) 1 - ((4 - (メチルチオ) フエニル) チオキソメチル) ピロリジン

4 - (メチルチオ) ベンズアルデヒド (500g)
および硫黄 (15.8g) の混合物を 0° に冷却して
ピロリジン (41.1ml) を 30 分間にわたつて
加える。添加完了後、全体を 1.5 時間加熱還流
する。混合物を温かいうちに、エタノール
(250ml) に注加しそして得られた固体物を沪
去する。エタノールから再結晶せしめて淡黄褐色
の結晶性固体物として標記 a) 項化合物 (71.3g)
を得る。融点 116.5~118°

(b) 4 - (4 - (メチルチオ) フエニル) - 4
- (ピロリジニウム - 1 - イリデン) - 3
- テオブタン酸プロマイド

ベンゼン (100ml) 中の工程(b) の生成物
(20.0g) およびプロモ酢酸 (12.9g) の溶液
を、窒素下室温で 1.8 時間攪拌する。得られた
沈殿を沪去しそしてエーテルで洗滌して白色固体
物として標記 b) 項化合物 (28.6g) を得る。
融点 157~158°

(c) ((4 - (メチルチオ) フエニル) チオ
キソメチル) チオ) 酢酸

硫化水素をメタノール (250ml) 中の工程(b)
の生成物 (25.0g) の溶液に通しそして氷浴中
で 3 時間冷却する。

0° で 1.8 時間放置した後、溶剤を減圧下で除
去しそして残留物を水とともにすりつぶす。固
形物を沪去しそして石油エーテルから再結晶せ
しめて赤色の結晶性固体物として標記 c) 項化合
物 (16.7g) を得る。融点 117°

(d) 4 - (メチルチオ) フエニルカルボチオイ

ク酸ヒドラジド

メタノール (200ml) 中の工程(c) の生成物
(15.0g) の溶液に、水性水酸化カリウム (1
M, 58.0ml) を加え次いでヒドラジン - 水化物
(3.1ml) を 30 分にわたり滴加する。室温で
1 時間攪拌した後、混合物を濃塩酸で酸性にし
て pH 5 にする。得られた沈殿を沪去しそして
エタノールから再結晶せしめて淡黄色の板状物
として標記 d) 項化合物 (9.9g) を得る。融点
152~153°

(e) t - プチル 2,3 - ジヒドロ - 5 - (4 -
(メチルチオ) フエニル) - 1,3,4 - チア
ジアゾール - 2 - カルボキシレート

メタノール (100ml) 中において窒素下室温
で工程(d) の生成物 (3.0g) を t - プチルグリオ
キシレート (2.0g) とともに 1.8 時間攪拌する。
混合物を蒸発させそして残留物をフラッシュク

クロマトグラフィー処理(1:3のエーテル/石油エーテル)することにより精製して淡黄色の固体物として標記e)項化合物(3.9g)を得る。融点71~72°

(f) t-ブチル3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-(4-(メチルチオ)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート

例1の工程(b)および(c)の方法と同様な方法によつて工程(e)の生成物およびN-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニンから黄色の油状物として製造する。

質量スペクトル(FAB)は、 $m^+ 572$ (基ビーグル234)を示す。

$C_{23}H_{37}N_3O_5S_2$ は571を必要とする。

(g) 3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル

-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート-水和物

(a) ベンジル3-(3-アセチルチオ-2-(S)-メチル-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート

ジクロロメタン(30ml)中の3-アセチルチオ-2-(S)-メチルプロパンオイルクロライド(2.3g)を5分間にわたつて、ジクロロメタン(60ml)中の例1の工程(a)の生成物(3.6g)およびポリビニルビリジン(24g)の搅拌混合物に加える。混合物を室温で20時間搅拌し、次いで3-アセチルチオ-2-(S)-メチルプロパンオイルクロライド(1.2g)を加える。混合物を更に2時間搅拌し、沪過しそして沪液を塩酸ナトリウムの飽和溶液とともに1時間搅拌する。有機相を分離し、水洗し、乾燥しそして蒸

-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)
-2,3-ジヒドロ-5-(4-(メチルチオ)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール
-2-(S)-カルボン酸

乾燥ジエチルエーテル(50ml)中の工程(f)からの生成物(1.0g)の溶液を、塩化水素で3時間飽和させる。溶剤を蒸発させそして残留物をクロマトグラフィー処理によつて精製して淡黄色の固体物として標記化合物(0.1g)を得る。融点163~164°

$C_{23}H_{37}N_3O_5S_2 \cdot 0.5H_2O$ に対する元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値:	57.25	5.72	8.01	12.21
実験値:	57.46	5.53	8.01	12.14

例 8

アンモニウム2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-2-(S)-メチル-1-オキソプロピル)

発させてゴム状物を得る。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー処理によつて精製して油状物として標記a)項生成物(4.4g)を得る。

(b) アンモニウム2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-2-(S)-メチル-1-オキソプロピル)-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレートメタノール(50ml)中の工程(a)の生成物(28g)の溶液を、窒素下において、水(100ml)中の水酸化カリウム(1.3g)の溶液で滴加処理する。混合物を更に4時間搅拌し次いでエーテルと水との間に分配する。分離した水性相を2N HClで酸性にしそしてエーテルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥しそして蒸発させて油状物を得る。残留物を逆相HPLCによつて精製して白色の固体物として標記生成物(0.023g)を得る。融点194~197°

質量スペクトルは、 $M^+ 310$ (基ビーグ 163) を示す。

$C_{13}H_{14}N_2O_3S_2$ は 310 の分子量を必要とする。

2 - シクロヘキシル - 5,6 - ジヒドロ - 4 - (3 - メルカブト - 1 - オキソプロビル) - 4 H -
1,3,4 - テアジアジン - 5 - カルボン酸

(a) ペンジル 2 - シクロヘキシル - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - 1,3,4 - チアジアシン - 5 - カルボキシレート

乾燥ベンゼン(10.2ml)中の2-プロモプロ
ブ-2-エン酸ベンジルエステル(1.68g)の
溶液を、乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)中
のシクロヘキサンカルボチオイツク酸ヒドラジ
ド(1.0g)に加える。混合物を0°に冷却しそ
して窒素の雰囲気下において1,5-ジアザビシ
クロ[4,3,0]ノン-5-エン(0.78g)を徐

(0.45g) およびポリ-(4-ビニルビリジン) (0.8g) を、乾燥トルエン (20 ml) 中のエチルの生成物 (0.86g) の溶液に加える。混合物を窒素の雰囲気下において20時間攪拌する。ジエチルエーテル (30 ml) を加えそして混合物を沪過する。沪液を蒸発させそして生成物をフラッショクロマトグラフィー処理によつて精製して淡黄色の油状物として標記 b) 項生成物 (1.05g) を得る。

質量スペクトル(FAB)は、 $m^+ 449$ (基ビーカー91)を示す。

$C_{22}H_{28}N_2O_4S_2$ は 448 の分子量を必要とする。

(c) 2 - シクロヘキシル - 5,6 - ジヒドロ - 4 - (3 - メルカブト - 1 - オキソプロピル - 4 H - 1,3,4 - テアジアジン - 5 - カルボン酸

メタノール (5.83 ml) 中の 1 M 水酸化カリウム

々に添加する間攪拌しそして次に 0°で更に 20 分攪拌する。酢酸エチル (100cc) を加えそして混合物を塩水で洗浄しそして硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶剤を減圧下で蒸発させそして得られた油状物を溶媒剤として酢酸エチル 10% / 石油エーテル 90% を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理することにより精製してピンク色の固体物として標記 a) 項生成物 (1.0g) を得る。

質量スペクトルは、 $M^+ 318$ (基ビーグ 91) を示す。

$C_{17}H_{22}N_2O_2S$ は 318 の分子量を必要とする。

(b) ベンジル 4 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロビル) - 2 - シクロヘキシル - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - 1,3,4 - テアジアジン - 5 - カルボキシレート

3-アセチルチオプロパンオイルクロライド

ム溶液を、メタノール(10ml)および水(5ml)中の工程向の生成物(0.87g)の溶液に加える。混合物を留葉の穿孔皿下で2時間攪拌する。酢酸を加えそして溶剤を減圧下で蒸発させる。混合物を、溶媒として1%酢酸/酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理することにより精製して白色の固体物として標記化合物(0.24g)を得る。融点95~97°

質量スペクトルは、M+316（基ビーグ156）を示す。

$C_{13}H_{20}N_2O_3S_2$ は 316 の分子量を必要とする。

例 10

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロビル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸

(a) エチル(ベンゾイルヒドラジン)アセテ-

エタノール(50ml)中のベンゾイルヒドラジン(1.48g)およびエチルクリオキシレート(1.32g)の溶液を、室温で24時間攪拌する。溶液を蒸発しそして残留物をエーテルで処理して白色の固体物として標記a)項生成物(1.8g)を得る。融点140~143°

(b) 3-(アセチルチオ)プロピオン酸無水物エーテル(20ml)中の3-(アセチルチオ)プロピオン酸(3.4g)の溶液を、水浴で冷却しながら、エーテル中のジクロヘキシルカルボジイミド(2.1g)の溶液で滴加処理する。混合物を1.5時間攪拌し、沪過しそして沪液を蒸発させて黄色の油状物として標記b)項生成物(3.2g)を得る。

(c) エチル3-(3-アセチルチオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボ

ルボキシレート

ビリジン(0.9ml)中の工程(c)からの生成物(2.6g)および工程(b)からの粗生成物(3.2g)の混合物を、100°で18時間加熱する。混合物を水に注加しそして酢酸エチルで抽出する。分離した有機抽出液を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥しそして蒸発させる。

残留物をフラッショナルクロマトグラフィー処理によつて精製して黄色の油状物として標記c)項生成物(1.6g)を得る。

質量スペクトルはM⁺ 350(基ビーグ147)を示す。

C₁₈H₁₈N₂O₈Sは350の分子量を必要とする。

(d) 2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン

オキソプロピル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸

(a) 4-(トリフルオロメチル)フェニルカルボチオイツク酸ヒドラジド[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオキソメチルチオ]酢酸(6.7g)を、メタノール(50ml)に溶解する。水(15ml)中の水酸化カリウム(1.34g)を加え次いでヒドラジン水和物(1.28ml)を加える。混合物を室温で4時間攪拌する。氷酢酸をpHが5になるまで加えそして溶剤を減圧下で除去する。生成物をジエチルエーテル(250ml)で抽出しそして溶剤を減圧下で除去する。得られた固体物をシクロヘキサンから淡ピンク色の結晶(4.0g)として結晶化させる。融点114~115.5°

(b) ベンジル2,3-ジヒドロ-5-[4-(ト

融
メタノール(40ml)中の工程(c)の生成物(1.44g)の溶液を、密閉下で15°に冷却しそして水(40ml)中の水酸化カリウム(0.69g)の溶液で滴加処理する。混合物を室温で2時間攪拌しそして次に溶剤を蒸発させる。残留物を水にとりそしてエーテルで洗浄する。水性相を2N HClで酸性にしそして酢酸エチルで抽出する。分離した有機相を水洗し、乾燥しそして蒸発させる。残留物をフラッショナルクロマトグラフィー処理によつて精製して淡黄色の固体物を得る。この固体物をジクロロメタンにとり、木炭で処理し、沪過しそして沪液を蒸発させて灰白色の固体物として標記生成物(0.24g)を得る。融点106~109°

例 11

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-

トリフルオロメチル)フェニル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート ベンジルグリオキサレート (0.8g) を乾燥エタノール (30mL) 中の工程(b)からの生成物 (1.0g) の溶液に加える。混合物を窒素の雰囲気下で室温で5時間攪拌する。溶剤を減圧下で除去しそして生成物をエタノールから結晶化せしめて白色結晶として標記(d)項生成物 (1.4g) を得る。融点 99~100.5°

(c) ベンジル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

3 - アセチルチオプロパンクロライド (0.36g) 、ポリ(4 - ビニルピリジン) (0.8g) および工程(b)からの生成物 (0.8g) を、窒素

雰囲気下で乾燥トルエン (30mL) 中で20時間一緒に攪拌する。ジエチルエーテルを加えそして固形物を沪去しそしてジエチルエーテルで洗浄する。沪液を減圧蒸発させそして得られた生成物をエタノールから結晶化せしめて白色の固形物として標記(c)項生成物 (0.9g) を得る。

融点 120~121°

(d) 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカブト - 1 - オキソプロピル) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸 メタノール中の水酸化カリウム (1M、4.9mL) を、メタノール (10mL) および水 (5mL) 中の工程(c)からの生成物 (0.81g) の溶液に加える。混合物を窒素の雰囲気下において2時間攪拌する。冰酢酸を加え

そして溶剤を減圧下で除去する。生成物を、溶剤として酢酸1%および酢酸エチル99%を使用してフラッショクロマトグラフィー処理することにより精製して淡黄褐色の固形物として標記化合物 (0.23g) を得る。融点 93~75°で軟化。

質量スペクトルは、 M^+ 364 (基ビーグ231) を示す。

$C_{13}H_{11}F_3N_2O_3S_2$ は、364の分子量を必要とする。

例 12

ベンジル 4 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 5,6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - フエニル - 4 H - 1,3,4 - トリアジン - 5 - カルボキシレート

(a) ベンジル 5,6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - フエニル - 4 H - 1,3,4 - トリアジン -

5 - カルボキシレート 乾燥ジメチルホルムアミド (10mL) 中のベンゼンカルボクスイミジック酸 - N - メチルヒドロジドモノヒドロアイオダイド (0.43g) およびベンゼン (2.5mL) 中のベンジル 2 - プロモ - プロブ - 2 - エノエート (0.41g) を0°に冷却しそして窒素の雰囲気下で一緒に攪拌する。ジメチルホルムアミド (5mL) 中の 1,5 - ジアセビシクロ [4,3,0] ノン - 5 - エン (0.4mL) の溶液を徐々に加えそして混合物を0°で更に20分間攪拌する。酢酸エチル (100mL) を加えそして混合物を塩水 (30mL) で洗浄しそして硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶剤を減圧下で除去してオレンジ色の油状物として標記(a)項生成物 (0.46g) を得る。

質量スペクトルは M^+ 309 (基ビーグ91) を示す。

速原子衝撃質量スペクトルは M^+ 310 (基ビーグ 91) を示す。

$C_{18}H_{21}N_3O_2$ は 309 の分子量を必要とする。

(b) ベンジル 4 - [3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル] - 5,6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - フエニル - 4 H - 1,3,4 - トリアジン - 5 - カルボキシレート
3 - アセチルチオプロパンオイルクロライド (0.25g)、ポリ(4 - ビニルビリジン) (0.4g) および工程(a)からの生成物を、窒素の雰囲気下乾燥トルエン (20 mL) 中で一緒に 24 時間搅拌する。ジエチルエーテル (20 mL) を加えそして固形物を沪去しそしてジエチルエーテルで洗浄する。沪液を減圧下で蒸発させる。得られた油状物を、溶離剤として酢酸エチル 10% / 石油エーテル 9:1% を使用してフラッショクロマトグラフィー処理によって精製してこはく色

C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値: 48.22	7.80	9.93	7.57
実験値: 48.37	7.99	9.42	7.2

例 1 4

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニルブチル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸
融点 67~69°

$C_{17}H_{29}N_3O_8S \cdot 0.5H_2O$ に対する元素分析値

C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値: 51.52	7.58	10.61	8.08
実験値: 51.44	7.52	10.38	7.79

例 1 5

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニルブチル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S)

の油状物として標記化合物 (0.11g) を得る。

質量スペクトルは、 M^+ 439 (基ビーグ 93) を示す。

$C_{22}H_{25}N_3O_8S$ は、 439 の分子量を必要とする。

NMR、CDCl₃ δ: 1.84 (s, 3H), 2.31 (s), 2.35~3.35 (m), 4.41 (m, 1H), 5.15 (m), 7.08~7.51 (m)

例 6 に記載した方法によつて次の化合物を適当な出発物質から製造した。

例 1 3

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニルブチル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 67~69°

$C_{17}H_{29}N_3O_8S \cdot 2H_2O$ に対する元素分析値

- カルボン酸

融点 124~125°

$C_{17}H_{29}N_3O_8S$ に対する元素分析値

C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値: 52.71	7.49	10.85	8.27
実験値: 52.46	7.63	10.77	8.07

例 5 の方法によつて (適当な出発物質を使用して) 次の化合物を製造した。

例 1 6

3 - [N - (1 - (S) - カルボキシ - 3 - フエニルプロピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フエニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 151° で軟化、165~170° で分解。

速原子衝撃質量スペクトルは、 M^+ 442 (基ビーグ 91) を示す。

$C_{22}H_{23}N_3O_8S$ は 441 の分子量を必要とする。

例 17

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - カルボキシ - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 161°で軟化、179-184°で分解。

速原子衝撃質量スペクトルは M^+ 422 (基ビーカー 91) を示す。

$C_{20}H_{27}N_3O_8S$ は 421 の分子量を必要とする。

例 18

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - カルボキシブチル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 156-159°

例 4 の方法によつて(適当な出発物質を使用して)次の化合物を製造した。

例 22

3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 161-162°

例 23

5 - t - プチル - 3 - [N² - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - リシル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸塩酸塩

テトラヒドロフラン(20 ml)および水(20 ml)中の 5 - t - プチル - 3 - [N² - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - リシル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸(例 4 の方法によつて適当な出発物質を使用することによ

例 19

5 - シクロヘキシル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 136-138°

例 20

3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 160-163°(約 140°で軟化)

例 21

3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - イソプロビル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

つて製造した 0.97g の溶液を、1N 塩酸(3.8 ml)で処理する。溶剤を蒸発させそして残留物をジクロロメタンおよびトルエンの混合物にとる。溶剤を蒸発によつて除去して白色の固体として標記生成物(0.9g)を得る。

質量スペクトル(FAB)は M^+ 507(基ビーカー 84)を示す。

$C_{25}H_{33}N_4O_8S$ は 506 の分子量を必要とする。

例 24

5 - t - プチル - 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

例 4 の工程(d)の方法によつて例 4 の工程(e)の生成物から製造した。融点 60-63°

例 25

3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3

- フエニルプロビル) - L - アラニル) - 2,3
- ジヒドロ - 5 - (モルホリン - 4 - イル) -
1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸
マレイン酸塩

エタノール (25 ml) 中の 3 - [N - (1 -
(S) - エトキシカルボニル - 3 - フエニルプロビ
ル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 -
(モルホリン - 4 - イル) - 1,3,4 - テアジア
ゾール - 2 - (S) - カルボン酸 (0.47 g) (例 4
の方法によつて適当な出発物質から製造した)
の溶液を、マレイン酸 (0.11 g) で処理する。
溶剤を蒸発によつて除去する。残留物をアセト
ニトリルとともにすりつぶして白色の固体とし
て標記生成物 (0.31 g) を得る。融点 174~
175°

適当な出発物質を使用して例 3 の方法によつ
て次の化合物を製造した。

質量スペクトルは m^+ 319 (基ビーグ 116)
を示す。

$C_{11}H_{17}N_3O_4S_2$ は 319 の分子量を必要とする。

例 29

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカブト - 1 -
オキソプロビル) - 5 - (2 - メチルフェニル)
- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸
融点 118~120°

例 30

5 - (フラン - 2 - イル) - 2,3 - ジヒドロ -
3 - (3 - メルカブト - 1 - オキソプロビル)
- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸
融点 105~108°

例 31

エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソブ
ロビル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2,3
- ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カ

例 26

5 - L - プチル - 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 -
メルカブト - 1 - オキソプロビル) - 1,3,4 -
テアジアゾール - 2 - カルボン酸

融点 128°

例 27

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカブト - 1 -
オキソプロビル) - 5 - (4 - メトキシフェニ
ル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン
酸

融点 164°

例 28

エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソブ
ロビル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - メチルアミノ
- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレ
ート

融点 102~103°

ルボキシレート

例 3 の工程 (a) および (b) の方法と類似した方法
によつて製造した。生成物はきれいなゴム状物
として単離される。

化合物の NMR スペクトル ($CDCl_3$) は、 δ 7.50
(4H, q, 芳香族 CH)、デルタ 2.34 (3H, s,
- $SCOCH_3$) およびデルタ 6.30 (1H, s, 複素環
式 CH) において特有のビーグを示す。

例 32

ベンジル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソブ
ロビル) - 5 - ベンジル - 2,3 - ジヒドロ -
1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレ
ート

適当な出発物質を使用して例 3 の工程 (a) およ
び (b) の方法によつて製造した。生成物は油状物
として単離される。

NMR スペクトル ($CDCl_3$) は デルタ 6.17 (1H,

3、複素環式 CH)において特有のシグナルを示す。

例 3 3

ベンジル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (2 - フェニルエチル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

例 3 の工程(a)および(b)の方法と類似した方法によつて製造した。生成物は油状物として単離される。

NMRスペクトル (CDCl₃) は、デルタ 610 (1H、3、複素環式 CH)において特有のシグナルを示す。

例 3 4

エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 -

物および 3 - アセチルチオプロパンノイルクロライドから製造した。融点 107~108°

質量スペクトル (FAB) は ⁷M₄₁₇ (基ピーク 213) を示す。

C₂₀H₂₀N₂O₄S₂ は 416 の分子量を必要とする。

例 3 5

5 - (アダマント - 1 - イル) - 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカブト - 1 - オキソプロピル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

(a) メチル 1 - アダマンタンカルボキシオエート

乾燥ベンゼン中の 1 - アダマンタンカルボン酸クロライド (9.0g) および 2,4 - ビス - メチルチオ - 1,2,3,4 - ジチアホスフエタン - 2,4 - ジサルファイド (129g) の混合物を、5 時間加熱還流する。溶剤を蒸発させそして残

カルボキシレート

(b) ナフタレン - 2 - カルボテオイツク酸ヒドロジド

例 7 の工程(a)、(b)、(c)および(d)の方法によつて適当な出発物質から製造した。融点 166 - 167°

(b) エチル 2,3 - ジヒドロ - 5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

例 3 の工程(a)の方法によつて工程(b)の生成物およびエチルグリオキシレートから製造する。粗生成物は更に精製することなしに使用する。

(c) エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

例 3 の工程(b)の方法によつて工程(c)の粗生成

物をフラクシュクロマトグラフィー処理によつて精製して黄色の固体物として標記 a) 项生成物 (6.2g) を得る。融点 64.5~66°

(b) アダマンタン - 1 - カルボテオイツク酸ヒドロジド

メタノール (50ml) 中の工程(a)の生成物 (1g) の溶液をヒドログン水和物 (0.3g) で処理しそして混合物を室温で 1 時間攪拌する。溶剤を蒸発させ、残留物を水とともにすりつぶしそして pH を 7 に調節して白色の固体物として標記 b) 项生成物 (0.8g) を得る。融点 204~206°

(c) エチル 5 - (アダマント - 1 - イル) - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

工程(b)の生成物を例 3 の工程(b)の方法によつてエチルグリオキシレートで処理して油状物と

して標記c)項生成物(1.5g)を得る。

(b) エチル5-(アダマント-1-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート

工程(c)の粗生成物を例3の工程(b)の方法によつて3-アセチルチオプロパンイルクロライドで処理して油状物として標記d)項生成物を得る。

質量スペクトル(PAB)は $M^+ 425$ (基ビーグル221)を示す。

$C_{20}H_{28}N_2O_4S_2$ は 424 の分子量を必要とする。

(c) 5-(アダマント-1-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸

工程(d)の生成物を例3の工程(c)の方法によつて水酸化カリウムで処理して白色の固体物とし

残留物をエーテルとともにすりつぶして白色の固体として標記化合物(0.5g)を得る。

融点 150~153°

適当な出発物質を使用して例3-6の方法によつて次の化合物を製造した。

例 3-7

5-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸ジシクロヘキシルアミン塩

融点 174~176°

例 3-8

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸ジシクロヘキシルアミン塩

融点 150~153°

て標記生成物を得る。融点 183~184°

質量スペクトル(PAB)は、 $M^+ 355$ (基ビーグル221)を示す。

$C_{18}H_{22}N_2O_3S_2$ は 354 の分子量を必要とする。

例 3-6

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸ジシクロヘキシルアミン塩

エーテル(10ml)中のジシクロヘキシルアミン(0.5ml)の溶液を、エーテル(20ml)中の2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカブト-1-オキソプロピル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸(0.5g)(例3の方法によつて適当な出発物質から製造した)の溶液に加える。溶剤を蒸発によつて除去する。

例 3-9

ベンジル3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート

例1の方法と同様な方法によつて適当な出発物質から製造した。生成物はきれいなゴム状物として単離される。

化合物のNMRスペクトルは、デルタ 2.55(3H, s, $-SCH_3$)および 6.32(1H, s, 損素環式 CH)において特有のシグナルを示す。

例 A

アンギオテンシン変換酵素の阻害剤の試験管内試験

この方法は、放射性基質(グリシン-1- ^{14}C)-ヒドリル-L-ヒスチジル-L-ロイシン(HHL)を使用する以外はクシュマンおよびチ

ュングの方法(1971年)に基くものである。この基質の加水分解は、放出された(¹⁴C)-馬尿酸の液体シンチレーション計数によつて測定できる。ウサギの肺アセトン粉末(シグマ)の抽出液を37°で30分培養することによつて2mM HHLを加水分解し次で反応混合物を酸性にそして酢酸エチルで(¹⁴C)ヒプレートを抽出する。

阻害剤をはじめに0.01mMで試験しそして活性が見出された場合はより低濃度で再試験を行いIC₅₀を測定する。酵素活性に影響を与えることなしに1%の最終濃度のジメチルスルホキシドを溶解助剤として使用することができる。特に関心のある化合物を広範囲な基質および阻害剤濃度で検討して阻害の型を測定しそしてまたACEに対する特異性を確立するために他の酵素例えばカルボキシペプチダーゼAに対し

コロイド状二酸化珪素	0.25	0.1-1
交叉結合したナトリウムカルボキシメチルセルロース	3	1-5
ヒドロキシプロビルメチルセルロース(被膜)	3	1-5

この処方物は、直接圧縮錠剤にすることができるかまたは圧縮または被膜することなしにセラチンカプセルに充填することもできる。

例 D	%W/W	範囲%W/W
式(I)の化合物	5	1-20
微結晶性セルロース	50	10-80
ラクトース	35.75	10-80
ポリビニルビロリドン	2	1-5
ステアリン酸マグネシウム	1	0.25-2
コロイド状二酸化珪素	0.25	0.1-1
交叉結合したナトリウムカルボキシメチルセルロース	3	1-5
ヒドロキシプロビルメチルセルロース(被膜)	3	1-5

て試験する。

例 B

抗高血圧効果を、オカモト品種の非麻酔自然発症高血圧ラット(SHR)において検討する。化合物を投与する1時間前および化合物の経口的服用(投与量範囲0.1~10.0mg/kg P.O.)後1、3、5および24時間後に、尾気的血圧計を使用するテールカフ法(tail cuff method)によつて収縮血圧および心拍数を測定する。それぞれのパラメーターの変化%を予備処理した対照値に関して測定する。

例 C

	%W/W	範囲%W/W
式(I)の化合物	5	1-20
微結晶性セルロース	50	10-80
噴霧乾燥ラクトース	37.75	10-80
ステアリン酸マグネシウム	1	0.25-2

この処方物は、顆粒となしそして次に圧縮して錠剤にすることができる。このようにする代りに、顆粒をセラチンカプセルに充填することもできる。

特許出願人 ファイソンズ・ビーエルシー

代理人 弁理士 高木千嘉
外2名

第1頁の続き

④Int.Cl.	識別記号	序内整理番号
A 61 K 31/54		6664-4C
C 07 D 253/06		7330-4C
285/16		7431-4C
417/04		7421-4B
// C 12 N 9/99		7138-4C
(C 07 D 417/04		
213:00		
285:00)		
(C 07 D 417/04		
285:00		
307:00)		

⑤発明者 ジョン・ディクソン

イギリス国レスター州ニアーメルトンモウブレイ。
グレイトダルビー。メインストリート。チャーチファーン
ハウス(番地なし)

手 続 極 正 書

7. 極正の内容

昭和61年11月19日

特許庁長官 黒田明雄 殿

1. 事件の表示

昭和61年特許願第201875号

2. 発明の名称

複素環式カルボン酸誘導体

3. 極正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 イギリス国イブスウェイツチ、プリンセスストリート。
ファイソンハウス(番地なし)

名称 ファイソンズ・ビーエルシー

4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)
電話 (261) 2022

氏名 (9173) 高木千嘉



(外2名)

5. 極正命令の日付 (自発)

6. 極正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

- 1) 第40頁下から第3行の「メトキシ」を削除する。
- 2) 第72頁下から第3行の「トリフルオロメチル」を「トリフルオロメタン」に極正する。
- 3) 第95頁第3行の「ベンジルグリオキサレート」を「ベンジルグリオキシレート」に極正する。
- 4) 第97頁第5行の「融点93~75°」を「融点93~95°」に極正する。
- 5) 第104頁末行に「融点151~152°」を加入する。

以上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.